

Wpływ systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel Mirena[®] (Bayer) na prewencję i leczenie raka gruczołowego błony śluzowej macicy oraz na inne nowotwory złośliwe u kobiet

Levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena[®] (Bayer) for the prevention and treatment of endometrial adenocarcinoma and the incidence of other malignancies in women

Maciej Józwick¹, Marcin Józwick², Beata Modzelewska³, Marta Niewińska⁴, Michał Józwick^{5,6}

¹ Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

² Katedra i Klinika Ginekologii, Endokrynologii Ginekologicznej i Położnictwa, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

³ Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁴ Rezydent w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁵ Zakład Zdrowia Prokreacyjnego Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, Polska

⁶ Instytut Medyczny Państwowej Wyższej Szkoły Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży, Polska

Streszczenie

Hormonalne wkładki wewnątrzmaciczne znajdują się w coraz szerszym użyciu od lat 80-tych XX wieku. Istnieją już długoterminowe obserwacje odnośnie następstw medycznych ich stosowania.

Celem pracy było dokonanie krótkiego przeglądu piśmiennictwa odnośnie profilaktycznych aspektów wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej lewonorgestrel w odniesieniu do częstości występowania nowotworów złośliwych u kobiet. Taki wpływ jest szczególnie ważny w świetle obserwowanego obecnie wzrostu częstości występowania raków gruczołowych trzonu i szyjki macicy. Na ile są już dostępne niskodawkowe wkładki wewnątrzmaciczne, to twarde dane medyczne odnoszą się zasadniczo do wkładki Mirena[®] (Bayer), uwalniającej miejscowo średnio od 20 do 14 µg lewonorgestrelu dziennie. Jej działanie ochronne wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka endometrium aż o 50% względem średniego ryzyka populacyjnego. W mniejszym stopniu zmniejsza ona ryzyko zachorowania na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego szyjki macicy, raka jajnika, trzustki oraz oskrzela.

Adres do korespondencji:

Maciej Józwick

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej UM w Białymstoku,

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok.

tel.: 85 7468341

e-mail: jozwikmc@interia.pl

Otrzymano: 15.07.2014

Zaakceptowano do druku: 17.09.2014

Maciej Józwick et al. Wpływ systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel Mirena® (Bayer) na prewencję i leczenie raka gruczołowego...

W jednym z badań Mirena® podnosiła o około 20% ryzyko wystąpienia raka piersi, podczas gdy w innych badaniach takiego wzrostu ryzyka nie zaobserwowano. Przy coraz częstszym rozpoznawaniu insulinooporności i otyłości w ostatnich dekadach oraz coraz wcześniejszym występowaniu nowotworów hormonozależnych szersze stosowanie systemów wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel może się okazać bardzo istotnym elementem profilaktyki pierwotnej nowotworów złośliwych u kobiet. Dla przykładu, osoby z nadwagą i otyłością wydają się być predystynowane do stosowania takiej interwencji hormonalnej.

Słowa kluczowe: **lewonorgestrel / nowotwory macicy / nowotwory szyjki macicy / wkładki wewnątrzmaciczne /**

Abstract

The use of hormone-releasing intrauterine devices has been on the increase for the last three decades. To date, evidence of their long-term efficiency is available.

The aim of the present paper was to briefly review beneficial prophylactic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the incidence of a variety of malignancies in women. Such an influence is of a particular importance in the light of the currently observed increased prevalence of endometrial and cervical adenocarcinomas. Low-dose releasing intrauterine systems are also available, but the hard evidence-based medical data have been derived primarily for Mirena® (Bayer) device, which topically releases from 20 to 14 µg of levonorgestrel daily. Consequently, the risk of developing endometrial carcinoma in Mirena® users is lowered by as much as 50% compared with the general population risk. To a lesser extent, the intrauterine system decreases the risk for cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, as well as ovarian, pancreas, and lung carcinomas. In one population-based study, Mirena® increased the risk for breast carcinoma by approximately 20%, whereas a number of other studies failed to demonstrate such a hazard. In the recent decades of the increased predominance of insulin resistance and obesity and an occurrence of hormone-dependent carcinomas at earlier age, a broad application of levonorgestrel-releasing intrauterine systems may become a particularly important component of primary prevention of malignancies in women. Both obese and overweight patients seem perfect candidates for such a hormonal intervention.

Key words: **endometrial neoplasms / intrauterine devices / levonorgestrel / uterine cervical neoplasms /**

Wstęp

Historia hormonalnych wkładek wewnątrzmacicznych jest względnie krótka, ale bogata. W latach 70. XX wieku dr Antonio Scommenga z Michael Reese Hospital w Chicago odkrył, iż podaż progesteronu do jamy macicy wywiera działanie antykoncepcyjne. Na tej podstawie fiński lekarz prof. Jouni Valterri Tapiani Luukkainen wymyślił wkładkę domaciczną w kształcie litery "T", która ze swego rdzenia zawierającego 38 mg progesteronu uwalniała hormon z szybkością 65 µg/dz. i miała 12-miesięczny okres ważności. Po modyfikacjach, jeszcze w latach 90. była ona dystrybuowana w USA pod nazwą Progestasert® przez firmy ALZA Corporation i Janssen Pharmaceuticals, Inc. Jednakże dopiero zamiana substancji czynnej na lewonorgestrel (LNG) oraz zwiększenie jego zawartości w rdzeniu wkładki i dzięki temu wydłużenie czasu efektywnego uwalniania hormonu do 5 lat spowodowało powstanie popularnej na całym świecie wkładki Mirena® (Bayer), po raz pierwszy wprowadzonej do użycia w Finlandii w 1990 r. [1-4]. Podjęto zakończone fiaskiem próby zastosowania wkładek doszyjkowych zamiast domaciczych, gdyż te pierwsze co prawda rzadziej dawały zaburzenia miesiączkowania, ale niestety łatwiej wypadaly [5].

Hormonalne wkładki wewnątrzmaciczne należą do długoterminowej antykoncepcji odwracalnej. Na ich opis producenci zgodnie używają określenia: system wewnątrzmaciczny uwalniający LNG. Norgestrel, syntetyczna pochodna 19-nortestosteronu, jest 6 razy silniejszy w działaniu od progesteronu. Uwalniany do

jamy macicy hormon działa głównie miejscowo (osiągając w endometrium stężenie nawet 1000 razy wyższe niż przy doustnej podaży LNG [6]) i jest to typowe działanie parakryne. Wysoce skuteczny efekt antykoncepcyjny wywierany jest m.in. przez supresję endometrium prowadzącą do: ścieńczenia nabłonka, atrofii gruczołowej i przemiany doczesnowej [7, 8], jak też przez zmianę cech fizyko-chemicznych śluzu szyjkowego na nieprzenikliwy dla plemników [3]. Pod wpływem LNG dochodzi do znacznego obniżenia ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, zarówno w komórkach gruczołowych endometrium, jak i komórkach podścieliska [8]. Przynajmniej teoretycznie Mirena® powinna ograniczać perystaltykę jajowodów. Natomiast prawdopodobnie nie wpływa czynnie na występowanie owulacji. Główne działania uboczne są związane z aktywnością androgenową LNG, której manifestacja jest zazwyczaj łagodna, przejściowa i ustępuje po kilku pierwszych miesiącach. Ta składowa androgenowa jest korzystna dla supresji endometrium [6].

Tabela I przedstawia charakterystykę wybranych systemów wewnątrzmacicznych uwalniających LNG [9-18]. Wkładki mniejsze od Mireny®, o wymiarach 30 x 28 mm, zostały dostosowane swą wielkością do jamy macicy młodych kobiet, w tym nieródek. Kotwiczona w dnie macicy mała wkładka FibroPlant® została tak zaprojektowana, aby nadawać się do zastosowania przy dowolnej wielkości jamy macicy, w tym pomenopauzalnej. Aktualnie w Polsce oprócz Mireny® dostępny jest też system Jaydess®.

Wybrane aspekty kliniczne

Biuletyn praktyczny *American College of Obstetrics and Gynecology* z 2013 r. rekomenduje aplikację systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego LNG w leczeniu nieprawidłowych krwawień macicznych wynikłych z zaburzeń jajczkowania (i związanej z nimi konieczności ochrony endometrium) w każdej grupie wiekowej [19]. Podobnie, takie postępowanie zalecają zeszłoroczne praktyczne wytyczne *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* [20]. Obie rekomendacje były oparte o drobiazgową analizę istniejących dowodów naukowych. Innymi słowy, w oparciu o *Evidence-based medicine* dwa poważne stowarzyszenia naukowe jednomyślnie i jednoznacznie nie tylko akceptują, ale zalecają stosowanie wewnątrzmacicznych systemów uwalniających LNG u młodych kobiet, w tym nastolatek i nieródek [19, 20]. Analogicznie, rekomendacja ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z marca 2014 r. brzmi: „System wewnątrzmaciczny z lewonorgestrel, szczególnie ten o mniejszych wymiarach, można zakładać u nieródek.” [21]. Kanadyjczycy podają proste sposoby minimalizacji ryzyka wprowadzenia infekcji do macicy podczas zakładania wkładki, jak odkażenie szyjki macicy przed aplikacją i stosowanie sterylnych narzędzi [20].

Właśnie ryzyko zapalenia wewnętrznych narządów płciowych (ang. *Pelvic inflammatory disease*, PID) przy stosowaniu wkładek domacicznych przez kobiety bardzo młode, młode i starsze, które wciąż mają plany prokreacyjne, i chęć uniknięcia potencjalnych następstw (po)zapalnych w obrębie miednicy mniejszej na płodność kobiet legły u podstaw oferowania tej metody antykoncepcji głównie kobietom starszym i wielodzietnym. Jednakże rekomendacja *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* precyzuje, że założenie wkładki nie wymaga ultrakrótkiej antybiotykoterapii, ryzyko infekcji jest niskie (choć zależało od położenia geograficznego grup badanych), jest ono głównie związane z wprowadzeniem wkładki do jamy macicy i utrzymuje się przez pierwszych 20 dni, a zaistnienie PID nie wymaga w większości przypadków usunięcia wkładki z macicy. Kanadyjczycy podkreślają: „Wkładka wewnątrzmaciczna może być uznana za pierwszoplanowy środek antykoncepcyjny u nastolatek” [20]. Co istotne, w porównaniu z wkładką niehormonalną system wewnątrzmaciczny uwalniający LNG albo nie różnił się statystycznie w długoterminowych obserwacjach co do częstości występowania PID [10], albo wiązał się ze znacznie rzadszym wystąpieniem PID [22, 23], sugerując ochronną rolę gestagenu.

Tło epidemiologiczne

Dla przytaczanych danych medycznych ważny jest aktualny kontekst epidemiologiczny. Częstość infekcji onkogennymi serotypami wirusa brodawczaka ludzkiego jest wysoka, lecz w ostatnich dekadach nie uległa gwałtownym zmianom [24]. Natomiast powszechnie na świecie obserwuje się nie tylko wzrost częstości występowania raka gruczołowego trzonu macicy, ale i raka gruczołowego szyjki macicy [25-28]. Dla obu tych nowotworów czynnikami ryzyka są nadwaga/otyłość, centralny typ otyłości i insulinooporność [29, 30].

Obecnie obserwuje się wybuch epidemii otyłości – i szerzej: zespołu metabolicznego – w populacji ludzi dorosłych. Największe na świecie badanie swego rodzaju – *Million Women Study* – wskazuje, że wystąpienie około połowy wszystkich nowotworów

złośliwych u kobiet można przypisać otyłości pomenopauzalnej [31]. Coraz częściej obserwuje się też rozwój nadmiernej masy ciała u osób młodych. Znaczący jest fakt, iż u osób otyłych wiek w momencie wykrycia raka typu *adenocarcinoma* obniżył się [28, 32-34]. Oznacza to, iż u otyłych młodych kobiet choroba nowotworowa macicy będzie wykrywana coraz częściej.

Dane onkologiczne

W badaniu obserwacyjnym 20 kobiet, którym zaaplikowano system wewnątrzmaciczny FibroPlant® z LNG celem leczenia hiperplazji endometrium z atypią i hiperplazji bez atypii uzyskano całkowite wyleczenie u 19 z nich, a u jednej kobiety z atypową hiperplazją stwierdzono po leczeniu jedynie obecność szczątkowej ogniskowej hiperplazji bez atypii [16]. We wcześniejszym podobnym badaniu obejmującym 12 kobiet doniesiono o wyleczeniu wszystkich z nich [17].

Również system wewnątrzmaciczny Progestasert® był testowany celem prewencji hiperplazji endometrium. Nawet pomimo jednoczesnego przyjmowania skoniugowanych estrogenów końskich w doustnej dawce 0,625 mg dziennie, u wszystkich kobiet poddanych lokalnemu działaniu progesteronu doszło do supresji endometrium [35].

W 2002 r. Montz i wsp. [4] donieśli o wynikach leczenia progesteronem uwalnianym z wkładki Progestasert® wstępnych postaci endometrioidalnego raka endometrium, przy następujących kryteriach włączenia do tego badania pilotażowego: stopień zaawansowania klinicznego IA, stopień zróżnicowania komórkowego G1, brak dowodów nacieku myometrium w badaniach obrazowych oraz stan ogólny chorej będący przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego. W grupie 12 pacjentek obserwowanych okresowo przez 36 miesięcy, nieobecność raka w biopsji endometrialnej stwierdzono u 7 spośród 11 kobiet po 6 miesiącach stosowania wkładki i u 6 spośród 8 kobiet po 12 miesiącach. U dwóch innych kobiet biopsja potwierdziła obecność nowotworu po 12 miesiącach [4].

Pozostałe przytoczone poniżej dane odnoszą się do wkładki Mirena®. Nie ma jeszcze dostępnych informacji odnośnie długoterminowego wpływu wywieranego przez niskodawkowe systemy wewnątrzmaciczne, jak Jaydess® i Skyla®.

Analiza anatomopatologiczna preparatów macic usuniętych u kobiet premenopauzalnych i perimenopauzalnych z powodu utrzymywania się różnych objawów chorobowych mimo stosowania Mireny® wskazała, że wkładka ta nie leczy skutecznie mięśniaków i gruczolistości wewnętrznej, natomiast u większości kobiet doprowadza do atrofii endometrium i reakcji pseudodoczesnowej w stromie. W pracy tej po działaniu LNG nie stwierdzono obecności stanów przednowotworowych i nowotworowych nabłonka jamy macicy. Obecność mięśniaków może natomiast utrudniać aplikację systemu wewnątrzmacicznego i prawdopodobnie obniżać skuteczność jego działania [36].

Badania biologii molekularnej opisały mechanizmy antyproliferacyjnego działania LNG na otoczenie. Już po 3-6 miesiącach stosowania Mirena® nasila apoptozę w komórkach endometrium, co jest związane m.in. z obniżoną ekspresją protoonkogenu Bcl-2 oraz podwyższoną ekspresją antygenu Fas [37, 38]. W komórkach gruczołowych tego nabłonka dochodzi też do znaczącej supresji receptorów estrogenowych β oraz prawie całkowitej supresji receptorów progesteronowych A i B [38].

Maciej Józwiak et al. Wpływ systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel Mirena® (Bayer) na prewencję i leczenie raka gruczołowego...

Tabela I. Charakterystyka systemów wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel (LNG) opisywanych w publikacjach naukowych. Dwa ostatnie z wymienionych systemów pozostają w fazie badań (status: *study protocol only*) [9]. W co najmniej jednym badaniu randomizowanym [10] i jednym badaniu obserwacyjnym [11] system Mirena® okazał się być skuteczny antykoncepcyjnie przez 7 lat.

Nazwa handlowa	Producent	Okres stosowania	Kształt / Wymiary	Uwalnianie substancji czynnej	Pozycje piśmiennictwa
Mirena®	Schering OY, Turku, Finlandia; Bayer-Schering Pharma, Niemcy; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, USA	5 lat	Litera „T”; 32 mm długości x 32 mm szerokości	zawiera 52 mg LNG; początkowo uwalnia 20 µg/dz., po 5 latach uwalnia 14 µg/dz.	[12], [13].
Jaydess® (w USA: Skyla®)	Bayer Pharma AG, Niemcy; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, USA	3 lata	Litera „T”; 30 mm długości x 28 mm szerokości; ma charakterystyczny „ring” na szyi widoczny w badaniu rentgenowskim i ultrasonograficznym	zawiera 13,5 mg LNG; początkowo uwalnia 14 µg/dz., po 3 latach uwalnia 5 µg/dz.; średnio uwalnia 6 µg/dz. przez 3 lata	[13], [14].
Femilis®	Contrel Research, Ghent, Belgia	10 lat	Litera „T”; 30 mm długości x 28 mm szerokości	zawiera 60 mg LNG; uwalnia średnio 20 µg/dz.	[15], [16].
FibroPlant®	Contrel Research, Ghent, Belgia	5 lat	Plastikowy sworzeń mocowany do myometrium w dniu macicy; 30 mm długości x 1,2 mm szerokości	zawiera 30 mg LNG; uwalnia średnio 14 µg/dz.	[16], [17], [18].

Metaanaliza 24 badań obserwacyjnych obejmująca 1001 kobiet wykazała wyższość systemu uwalniającego wewnątrzmacicznie LNG nad gestagenami podawanymi doustnie w leczeniu złożonej hiperplazji endometrium (odpowiednio, 92% i 66% wyleczeń) oraz hiperplazji z atypią (90% do 69% wyleczeń), natomiast nie odnotowano w tej pracy znamiennej statystycznie różnicy w wysokiej skuteczności wyleczenia prostej hiperplazji (96% do 89% wyleczeń) [39]. Jednakże opublikowane później randomizowane badania kontrolowane wskazują na korzystniejsze wyniki leczenia prostej hiperplazji za pomocą Mireny® niż doustnym noretysteronelem [40] lub medroksyprogesteronelem [41].

Fenotyp kliniczny młodej kobiety z rakiem endometrium to obraz kobiety premenopauzalnej a nawet przed 40. rokiem życia, z nadwagą lub otyłością, wywiadem chronicznego braku owulacji i niepłodnością, nierzadko z zespołem policystycznych jajników [32-34, 42]. To głównie kobiety tej subpopulacji bywają skłonne zaakceptować ryzyko konserwatywnego leczenia raka w imię szansy zajścia w ciążę.

W 2008 r. Chiva i wsp. przeliczyli dane światowe wyników zachowawczego leczenia raka endometrium o zróżnicowaniu komórkowym G1, leczonych przede wszystkim doustnymi gestagenami; całkowite wyleczenie miało miejsce u 51% spośród 133 chorych [43]. W 2012 r. Penner i wsp. obliczyli wspólny wynik całkowitego wyleczenia z wczesnego raka endometrium o zróżnicowaniu komórkowym G1 lub ze złożonej hiperplazji z atypią na bazie piśmiennictwa ograniczonego tylko do większych grup kobiet premenopauzalnych, a nie jedynie opisów przypadków, znów leczonych głównie gestagenami podawanymi doustnie. Uzyskano wynik średniej ważonej 67% całkowitych wyleczeń wśród 353 kobiet poddanych ocenie [44].

Natomiast największą grupę młodych (wiek: 24-53 lata) kobiet chorych na raka endometrium z jednej instytucji, leczonych wkładką Mirena® przedstawili Australijczycy: 3 z nich miało jedynie założoną wkładkę, a 9 otrzymywało dodatkowo medroksyprogesteron doustnie. Uzyskano 8 (66,7%) całkowitych wyleczeń i 4 braki odpowiedzi (utrzymujący się rak lub hiperplazja z atypią w materiale z kontrolnego wyłyżeczkowania), które zoperowano w sposób klasyczny [45]. Dane z trzech ostatnich przytoczonych publikacji pozwalają ostrożnie wnosić, iż leczenie wysoko zróżnicowanego raka endometrium za pomocą systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego LNG ma skuteczność porównywalną do leczenia gestagenami podawanymi doustnie. Ścisłe kryteria selekcji pacjentek do takiego wciąż niestandardowego postępowania podają Chiva i wsp. [43] oraz Cade i wsp. [45].

Jednak najważniejsze wydają się być obserwacje długoterminowe. W niedawnym bardzo obszernym badaniu populacyjnym opartym na obserwacji prawie 100 000 fińskich kobiet prowadzonej przez 7 do 20 lat wywiad stosowania wkładki Mirena® zmniejszał ryzyko zachorowania na raka endometrium aż o 50% względem średniego ryzyka populacyjnego [46]. Podobnie, analiza zbiorcza 26 badań z obserwacją ponad 20 000 kobiet wykazała ochronny wpływ Mireny® względem wystąpienia nie tylko raka gruczołowego szyjki macicy, ale i raka płaskonabłonkowego [47]. Już po rocznym okresie stosowania Mirena® obniża częstość występowania polipów endometrialnych u kobiet przyjmujących tamoksyfen w leczeniu raka piersi [48], a – jak wskazuje badanie fińskie [46] – uzasadnione są nadzieje, iż wkładka ta może zmniejszać częstość występowania raka endometrium w przebiegu leczenia tamoksyfenem. Ponadto w pracy Soini i wsp. stosowanie wkładki Mirena® w wieku rozrodczym zna-

Maciej Jóźwik et al. Wpływ systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel Mirena® (Bayer) na prewencję i leczenie raka gruczołowego...

cząco ograniczało ryzyko późniejszego wystąpienia raka jajnika (o 40%), trzustki (o 50%) i oskrzela (o 32%), a zwiększało o 19% ryzyko raka piersi [46]. Natomiast w innych pracach, analizujących mniejsze liczebności kobiet, nie wykazano wzrostu ryzyka raka piersi [49-52].

Należy zauważyć, iż szersze stosowanie systemów wewnątrzmacicznych z LNG u młodych kobiet ma szansę wydłużyć czas ekspozycji na ten gestagen, zaś obniżona zawartość i szybkość uwalniania hormonu we wkładkach Jaydess® i Skyla® może w mniejszym stopniu wpływać np. na stymulację hormonowrażliwych komórek gruczołów piersiowych.

Podsumowanie

Doustną tabletkę antykoncepcyjną wynaleziono w ściśle zdefiniowanym celu kontroli poczęć, niemniej wkrótce na drodze empirycznej poznano wiele jej ewidentnie korzystnych działań leczniczych.

Zarysowuje się podobna sytuacja z lokalnie działającymi systemami uwalniającymi LNG: zaprojektowane celem minimalizacji ogólnoustrojowych działań ubocznych antykoncepcji mają obecnie szansę stać się ważnym instrumentem wpływającym długoterminowo na zdrowie kobiet. W szczególności, przy wzroście częstości występowania insulinooporności i otyłości w ostatnich dekadach oraz coraz wcześniejszym występowaniu nowotworów hormonozależnych szersze i wydłużone w czasie stosowanie systemów wewnątrzmacicznych uwalniających LNG lub – w przyszłości – selektywne modulatory receptora progesteronowego [6] może się okazać bardzo ważnym elementem profilaktyki pierwotnej nowotworów złośliwych u kobiet. Już dzisiaj nadwaga i otyłość wydają się być istotnymi wskazaniami do stosowania takiej interwencji hormonalnej.

Oświadczenie autorów

1. Maciej Jóźwik – współautor koncepcji pracy, zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Marcin Jóźwik – współautor koncepcji pracy, współautor tekstu pracy, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu pracy.
3. Beata Modzelewska – współautor tekstu pracy.
4. Marta Niewińska – udział w przygotowaniu manuskryptu i zebraniu piśmiennictwa.
5. Michał Jóźwik – korekta i ostateczna weryfikacja.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Thiery M. Pioneers of the intrauterine device. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997, 2, 15-23.
2. Thiery M. Intrauterine contraception: from silver ring to intrauterine implant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000, 90, 145-152.
3. Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann N Y Acad Sci* 1991, 262, 43-49.
4. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, [et al.]. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2002, 186, 651-657.
5. Pakarinen P, Luukkainen T, Elomaa K, [et al.]. A 12-month comparative clinical investigation of a levonorgestrel-releasing intracervical device situated in the uterine cavity or cervical canal. *Contraception*. 1996, 54, 187-192.
6. Fraser IS. The promise and reality of the intrauterine route for hormone delivery for prevention and therapy of gynecological disease. *Contraception*. 2007, 75 (6 Suppl), S112-S117.
7. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, [et al.]. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol*. 1986, 5, 235-241.
8. Zhu P, Liu X, Luo H, [et al.]. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod*. 1999, 14, 970-975.
9. Van Schoubroeck D, Janssens D, Van den Bosch T, Timmerman D. 2D and 3D ultrasound in the visualization of different levonorgestrel-releasing intrauterine systems and copper intrauterine devices (20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Abstract OP35.04). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010, 36 (Suppl 1), 154.
10. Swin I, Stern J, Coutinho E, [et al.]. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDs. *Contraception*. 1991, 44, 473-480.
11. Rønnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999, 78, 716-721.
12. Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Saf*. 2004, 27, 1185-1204.
13. Melvin L, Scott J, Craik J. Jaydess® levonorgestrel intrauterine system. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014, 40, 165-169.
14. Römer T, Bühling KJ. Intrauterine hormonelle Kontrazeption. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2013, 11, 188-196.
15. Wildemeersch D, Janssens D, Andrade A. The Femilis® LNG-IUS: contraceptive performance – an interim analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009, 14, 103-110.
16. Wildemeersch D, Janssens D, Pilyser K, [et al.]. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: Long-term follow-up. *Maturitas*. 2007, 57, 210-213.
17. Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 138, 1297-1298.
18. Andrade A, Wildemeersch D. Menstrual blood loss in women using the frameless FibroPlant® LNG-IUS. *Contraception*. 2009, 79, 134-138.
19. ACOG Practice Bulletin Number 136. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction (Replaces Practice Bulletin Number 14, March 2000). *Obstet Gynecol*. 2013, 122, 176-185.
20. Caddy S, Yudin MH, Hakim J, Money DM for the Infectious Disease Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Best practices to minimize risk of infection with intrauterine device insertion. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014, 36, 266-276.
21. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wskazań i bezpieczeństwa stosowania antykoncepcji hormonalnej oraz wewnątrzmacicznej. *Ginekol Pol*. 2014, 85, 234-239.
22. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol*. 1991, 77, 261-264.
23. Anderson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova-T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception*. 1994, 49, 56-72.
24. Seoud M, Tjalma WA, Ronsse V. Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention. *Vaccine*. 2011, 29, 9148-9158.
25. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000, 78, 97-105.
26. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. *Cancer*. 2004, 101, 2843-2850.
27. Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix – worldwide. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009, 10, 645-650.
28. Hellman K, Hellström A-C, Pettersson BF. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution. *Cancer Med*. 2014, 3, 284-292.
29. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, [et al.]. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*. 2007, 18, 399-413.
30. Lacey JV Jr, Swanson CA, Brinton LA, [et al.]. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer*. 2003, 98, 814-821.

Maciej Józwick et al. *Wpływ systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel Mirena® (Bayer) na prewencję i leczenie raka gruczołowego...*

31. Reeves GK, Pirie K, Beral V, [et al.] for the Million Women Study Collaborators. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007, 335, 1134-1139.
32. Thomas CC, Wingo PA, Dolan MS, [et al.]. Endometrial cancer risk among younger, overweight women. *Obstet Gynecol*. 2009, 114, 22-27.
33. Haidopoulos D, Simou M, Akriivos N, [et al.]. Risk factors in women 40 years of age and younger with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010, 89, 1326-1330.
34. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, [et al.]. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2014, 124, 300-306.
35. Shoupe D, Meme D, Mezrow G, Lobo RA. Prevention of endometrial hyperplasia in postmenopausal women with intrauterine progesterone (Letter to the Editor). *N Engl J Med*. 1991, 325, 1811-1812.
36. Rizkalla HF, Higgins M, Kelehan P, O'Herlihy C. Pathological findings associated with the presence of a Mirena intrauterine system at hysterectomy. *Int J Gynecol Pathol*. 2008, 27, 74-78.
37. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, [et al.]. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod*. 2001, 16, 2103-2108.
38. Ørbo A, Arnes M, Pettersen I, [et al.]. Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010, 89, 1438-1446.
39. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, [et al.]. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010, 203, 547.e1-547.e10.
40. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol*. 2013, 24, 128-134.
41. Ørbo A, Vereide AB, Arnes M, [et al.]. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG*. 2014, 121, 477-486.
42. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012, 27, 1327-1331.
43. Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, [et al.]. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008, 111 (Suppl to Issue 2), S101-S104.
44. Penner KR, Dorigo O, Aoyama C, [et al.]. Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in premenopausal women treated with progestin therapy. *Gynecol Oncol*. 2012, 124, 542-548.
45. Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, Neesham D. Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG*. 2010, 117, 879-884.
46. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, [et al.]. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014, 124, 292-299.
47. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, [et al.]. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2011, 12, 1023-1031.
48. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, (4), CD007245.
49. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, [et al.]. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2005, 106, 813-817.
50. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception*. 2007, 75 (6 Suppl), S60-S69.
51. Concin H, Bösch H, Hintermüller T, [et al.]. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: an Austrian perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009, 21 (Suppl 1), S1-S9.
52. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception*. 2011, 83, 211-217.

K O M U N I K A T

Polish Gynaecology

Ginekologia Polska

Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali „Ginekologię Polską” po wcześniejszym opłaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2015 rok wynosi: 180,00 PLN. +VAT.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przesyłać na adres:

Redakcja „Ginekologii Polskiej”
Małgorzata Skowrońska
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. : +61 84-19-265
fax.: +61 84-19-690

pon.-pt. 16.00–18.00
tel.: 571 28 79 79

e-mail:
redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl
ginpol@onet.eu
www.ginekologiapolska.pl

Wpłaty należy dokonywać na konto:
ING Bank Śląski
14 1050 1953 1000 0023 1354 3718

Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim
znajduje się na stronie:

www.ginekologiapolska.pl

Redakcja